

UNIVERSIDAD CENTRAL (MADRID)
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**La resistencia globular : sus bases, aplicaciones clínicas en
general, su valor diagnóstico en el cáncer**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Rafael Segarra Llorens

Madrid, 2015

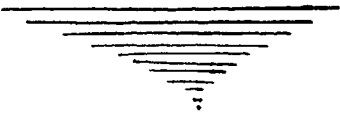
Tesis del Doctorado.

La Resistencia Globular,

Sus bases, aplicaciones clinicas en general.

Su valor diagnóstico en el cancer,
por

Rafael Segarra Lorens.



A la memoria de mi padre

D. Manuel Segarra Roso,
Licenciado en Medicina.

I.

Respetable Tribunal:

Unas palabras para presentar este modesto trabajo y pedirlos benevolencia en nuestro juicio.

Deseando alcanzar el grado de Doctor y pidiendo el Reglamento como condición indispensable para ello, la presentación de un Discurso o Memoria sobre un punto deter-

minado de las Ciencias Médicas, he elegido La Re-^{II.}
sistencia Glóbulos para ello.

Solamente este motivo puede justificar la presentación de estas cartillas; de otro modo sería inexcusable.

Al elegir el Berra no lo he hecho directamente antes he pasado por toda la serie de dudas incertidumbres y dificultades del que no está adiestrado en esta clase de trabajos; dificultades que no detallo por que bien las eché de ver con nuestra clara inteligencia y por considerarlas suficientemente consignadas puesto que forman el encabezamiento de casi todos

III.

los Discursos que vosotros juzgais.

Preocupado por todo esto, y encargado por entonces (al comenzar el curso Académico de 1908 al 1909), por mi respetable maestro Don Antonio Simorena, de la organización bajo su Dirección, de algunos detalles del reciente Laboratorio agregado a su servicio, di con un trabajo en que se discutía la utilidad de la llamada Resistencia globular para el diagnóstico de las neoplasias epiteliales.

Desde luego me sedujo el asunto, pues siendo un problema por resolver la cuestión del diagnóstico precoz del cáncer

IV.

que por su situación profunda está fuera del alcance de los medios clínicos y de laboratorio, no me parecía idea despreciable, el intentar el mayor número de datos posible y trabajar sobre el particular con los medios que en las clínicas de nuestra Facultad encontrara.

Ya con punto de mira fijo, al parecer, empezó la consulta de los trabajos, principalmente monografías, que yo conceptué fundamentales, y a las primeras de cambio eché de ver que no solo la aplicación del método antes consignado pa-

V.
na el diagnóstico del cáncer era un problema sino que apesar de todas las apariencias, dicho método considerado en general dejaba bastante que desear.

En efecto: apesar de los 30 años de trabajos invertidos sobre este asunto existe un desacuerdo no solamente respecto a los resultados clínicos, sino también sobre los hechos fundamentales que sirven de base al método en cuestión y a la elección y aplicación de procedimiento.

La literatura sobre esta cuestión está tan confusa que en muchos

VI.

de los puntos los hechos consignados son contradictorios.

En esta situación encontréme perplejo pues insistir en mi primera idea era intentar construir mi modesto trabajo emperando por lo más alto y querer sacar utilidad de un método cuyo fundamento científico se ignoraba.

Vine obligado a modificar en parte mi rumbo y empecé por intentar valorar los fundamentos del método en cuestión, a elegir procedi-

VII.

niento que además de exacto se adaptase a los medios disponibles, terminando por aplicar el método de elección a unos cuantos casos de cáncer.

Esta ha sido en resumen mi modestísima labor, en el desarrollo de la cual, he consultado bastante lo ajeno y he contribuido en lo que mis escasas aptitudes han permitido con lo propio.

He aquí la exposición de nuestro trabajo:

I. Noiones preliminares.— En las cuales recordamos unos cuantos hechos funda-

VIII.

mentales y que aunque muchos de ellos conocidos son de una aplicación inmediata.

II. — Manera de comportarse los hematies ante algunos agentes físicos y químicos. Comprende la verdadera base científica del método en cuestión.

III. — Métodos de numeración de la Resistencia globular. Discusión de procedimientos.

IV. — Variaciones de la Resistencia globular. En este capítulo hemos incluido los resultados obtenidos en el terreno fisiológico y patológico.

IX.

V. - La Resistencia globular en el cáncer. =
Resultados obtenidos por nosotros en algunos
casos.

VI. - Datos bibliográficos. En él incluimos
todos aquellos trabajos que hemos podido
consultar.

VII. Condiciones.

I.

Nociones preliminares.

En el glóbulo rojo humano se aprecian dos elementos distintos el estroma y la hemoglobina; a los cuales debe este sus caracteres principales físicos y mecánicos

Al primero, estroma, debe su forma el hematíe, representando un grado de evolución muy

avanzado de su protoplasma primitivo. Químicamente puede considerarse formado por sustancias pertenecientes al grupo de los nucleoprotéicos (1) y por ofrecer cierta resistencia a los disolventes generales, agua alcohol.

Algo menos sabemos de su estructura describiéndose ordinariamente por la mayoría de los autores, el estroma como una masa uniforme, sin núcleo y desprovista de membrana de en-

(1.) En los hematies nucleados de las aves, se encuentran además nucleinas (Hb. Arthur. Précis de Chimie Physiologique.) 1908.

coltura.

No falta quien admita su presencia, así Schovann dice que el contenido semilíquido de estos elementos hematícos estaría limitado por una membrana.

Gancier cree haberla conseguido colorear con el sulfato de rosanilina.

Según el Doctor Cajal «los ácidos diluidos revelan en los hematíes una finísima cubierta que ha sido puesta en duda por muchos autores.» (1)

(1) Elementos de histología normal - D. Cajal - Tercera edición.

Los demás reactivos capaces de retraer ó de hinchar los hematies nada nos indican respecto á la presencia de ella, pues aunque tratados estos por el alcohol diluido y mezclado con glicerina se les ve retraerse y plegarse por sus bordes como si tuviesen una membrana límite, esta no se ha llegado á percibir claramente ni mucho menos á aislar.

Otro tanto podemos decir de la fragmentación hemática producida por el calor.

Cuestion es esta de interés primordial,

puesto que algunos autores han llegado a afirmar que sin membrana, carecería de fundamento la aplicación de las leyes de ósmosis a los hematies, llevadas a cabo por Hamburger.

En huir de tales extremos y tener presente ciertas particularidades evolutivas del corpusculo sanguíneo creemos que está la solución de estas aparentes diferencias.

El hematie representa un estado adulto; más aún, un organismo unicelular decrepito que como tal ha per-

dido el conjunto de propiedades vitales fundamentales, reproducción, sensibilidad, movilidad propia, á cambio de otras mecánicas ó físicas elasticidad, dureza, etc.

Este estado avanzado de su desarrollo está caracterizado en lo estructural por una serie de cambios que indican la caducidad del elemento anatómico. Así el sematite carece de núcleo, es consistente y está provisto de gran cantidad de pigmento, mientras que su originaria la célula semibialina del Doctor Bajal tiene ni-

des, carece de la elasticidad y consistencia de la anterior, y de pigmento. (1).

Generalizando no es de extrañar que la membrana de la célula semibialina indispensable a todo elemento anatómico (2) haya sufrido la suerte de las demas par-

(1.) Estas variaciones observanse en la vejez de muchos elementos de nuestro organismo, tejido epitelial variedad tegumentaria, cristalino etc.

(2.) Es preciso distinguir dos especies de membranas: la cubierta fundamental y la capsula de secreción. Ningun elemento carece de la primera;..... S. R. Cajal. - Elementos de Histología normal 1901.

tes celulares, hallándose en estado atrofico; mas por mucho que se quiera siempre existirá una condensación periférica por lo menos, que limite lo intra de lo extracelular à título de restos de la anterior cubierta.

Para poder elevar el limite ó envoltura del hematíe à la categoria de membrana semi-permeable, bastanos esto sin ser necesario considerar, (como lo hizo Hamburger), todo el estroma globular como membrana semipermea-

ble, ante la seria objeción, hecha por algunos autores, de la carencia de membrana.

Por lo que a la hemoglobina se refiere, es un elemento de naturaleza proteiforme resultante de la unión de una substancia albuminoide llamada globina, y de la hematina verdadero pigmento hemático y en cuya composición entra el hierro.

Ofrece esta substancia como caracter importante, relacionado con el objeto de nuestro estudio, su fácil so-

=10.=

Insolubilidad en ciertos líquidos, agua, éter, y su alterabilidad química ante algunos cuerpos; así, en presencia del ferricianuro de potasio o sodio, agentes oxidantes, forma la metahemoglobina sustancia de caracteres químicos y espectrales distintos.

Por lo que se refiere a la relación íntima del estroma con la hemoglobina, casi nada se sabe, admitiéndose hoy que esta se halla en estado líquido (1) in-

(1.) Recordaremos que la hemoglobina fuera del hematíe es sólida y cristalizada.

= 11. =

filtrada y retenida en las finas mallas de que al parecer se compone el estroma.

Segun Arthus (1) la proporción en que dichas sustancias entrarían a formar parte del hematíe estaría representada por las cifras siguientes $\frac{1}{10}$ para el estroma y $\frac{9}{10}$ para la hemoglobina, refiriéndose al peso del glóbulo rojo seco.

(1). M. Arthus Elements de Physiologie - 1905 - pag 7.

II.

Manera de comportarse los hematies ante algunos agentes físicos y químicos.

Los hematies son elementos sumamente sensibles a las variaciones del medio que les rodea. Para conservar su integridad anatómica es necesario que estén sumergidos en el plasma sanguíneo normal o en otro líquido que reuna las

condiciones físicas y químicas de este. Esta alterabilidad se aprecia de una manera mucho más clara cuando el glóbulo sanguíneo es sacado de su medio habitual y puesto en conflicto con los distintos agentes físicos y químicos.

Todo glóbulo rojo necesita para destruirse una cierta intensidad del agente destructor, variable según la edad de él, la especie animal a que pertenece, estado del individuo etc. De otro modo: todo hematíe ofrece una

=14.=

oposición mayor o menor a dejarse destruir por los distintos agentes con que entra en conflicto. Esto es lo que llaman los autores Resistencia globular.

De una manera general se puede asegurar que las alteraciones globulares presentan tantas variaciones en su modalidad e intensidad cuantas son las causas que las producen.

Con un fin puramente expositivo nosotros dividiremos los agentes q

=15.=

pueden atentar contra la integridad globular en los siguientes grupos:

1º. Agentes cuyo mecanismo interno de acción es físico.

2º. Agentes químicos que obran de una manera parecida al agua destilada.

3º. Agentes químicos propiamente dichos.

4º. Sueros hemolíticos.

Del 3º grupo solo diremos dos palabras por carecer de interés inme-

=16.=

diato y los sueros hemoliticos comprendidos en el ultimo no los incluimos por no relacionarse con la Resistencia globular.

1º. El primer grupo lo podemos dividir en: a) agentes fisicos propriamente dichos electricidad, deseccación, calor frio; b) elementos liquidos que obran por falta de isotonia. (1.)

(1.) Este sub-grupo es como a como nature comunica por algunos autores, despues de los trabajos de Hamburger deben ser considerados de naturaleza fisica.

Electricidad. La acción de la electricidad ha sido estudiada muy bien por Gallet. Sometiendo los globulos rojos a la acción de chispas eléctricas obtenidas con botellas de Leyde, observo que estos se hacian rugosos, tomaban el aspecto de rosa o estrella de los vientos para volverse más tarde vexiculosos perdiendo su materia colorante. Parece ser que el mecanismo merced al cual se separa el estroma de la materia colorante es parecido al del calor.

En la deseccación hay que distinguir principalmente la rapidez con que esta se efectúa, así si desecamos lentamente hay deformación glóbular, observándose una verdadera disociación pues se ve aparecer en la superficie del glóbulo gotas cargadas de hemoglobina.

Cuando la desecación es brusca no hay deformación ni disociación puesto que el glóbulo es solidificado casi instantáneamente.

Valor este agente, sin desecación, deter-

mina deformaciones características, los glóbulos se presentan escavados por una de sus caras y convexos por la opuesta, es la deformación conocida con el nombre de glóbulos en casquete. A una temperatura intermedia se separa la materia colorante del estroma. Una temperatura alta fragmenta el glóbulo.

El frío produce alteraciones parecidas al calor.

b) Elementos líquidos que obran por falta de isotonia. Agua destilada; disoluciones salinas, hipotónicas, y dem hipertonicas.

Es muy conocida la acción del agua sobre los hematíes. Si a una copa de agua destilada añadimos una pequeña cantidad de sangre desfibrinada, se observa que al poco tiempo la nube rojiza opalina que forman estos en el seno del líquido se difunde, tornándose el todo transparente y de una coloración rosada o rojiza según la proporción de la mezcla.

Centrifugado este líquido y observado su sedimento al microscopio, se ve que los elementos globulares han

perdido gran parte de sus caracteres morfológicos, estos aparecen bajo la forma esférica. (1) transparentes incoloros y limitados por una finísima línea negra.

Los hematies han sido desdoblados en sus dos elementos constitutivos, el estroma cuyos restos toman la forma antes dicha

(1). Hablamos sólo de observar que aumentar de espesor y disminuir de diámetro, esto es, el aproximarse a la forma esférica, sólo era efecto de la absorción. La forma esférica es la que en igualdad de superficie tiene mayor volumen.

y la hemoglobina, que es fácil de comprobar por alguno de los procedimientos corrientes en el líquido empleado.

Si en vez de usar agua destilada solo, como utilizamos en la anterior experiencia, empleamos una disolución de cloruro de sodio en agua destilada al 9,1 por 100, se observa que la nube opalina y rojiza que forma la sangre en el agua no se difunde pudiendo tan solo mezclarse por agitación conservando siempre su tinte rosado opalino y no tornándose nunca transparente.

te.

Al microscopio previa centrifugación, se observan los hematies integros, sin alteración alguna con sus detalles morfológicos característicos y conservando el color amarillo-verdoso que ordinariamente tienen lo cual nos indica que ha conservado su hemoglobina.

Por último si elevamos la concentración salina de manera que el cloruro de sodio esté en una proporción superior al 9.1 por 1,000, observaremos macroscópica-

mente fenómenos idénticos que en el caso anterior solamente los caracteres de los hematies varían, estos, se retraen erizándose de espinas y toman el aspecto de la figura conocida con el nombre de estrella de los vientos.

Como en el caso anterior no hay la menor disolución de hemoglobina.

Estos hechos hace mucho observados, no han tenido una explicación verdaderamente científica hasta que han

sido conocidos y aplicados a la fisiología los trabajos de química física iniciados por Pfeffer en 1844 y perfeccionados principalmente por Van't Hoff y Raoult.

En efecto a Pfeffer debemos el descubrimiento de la membrana semipermeable que ha sido la base de una serie de estudios que han servido para reglamentar los fenómenos osmóticos. (1.)

(1.) Pfeffer tuvo la idea de llenar un vaso poroso de arcilla, tal como el de la pila de Dunsen, de una disolución acuosa de sulfato de cobre al 3 por 100 y de sumergirlo en otra disolución de ferrocianuro potásico, de la misma

Se puede decir que Pfeffer aportó el descen-

concentración que la anterior. Así, conseguía que estas dos sustancias se pusieran en contacto en el espesor de la pared porosa, dando lugar a la formación, en este sitio, de un precipitado formado por el clásico ferrocianuro de cobre gelatinoso. Esto es lo que se conoce con el nombre de membrana de Pfeffer o semipermeable, llamada así por que posee la propiedad de dejar pasar a su través, solo el líquido disolvente, siendo impermeable para las sustancias disueltas.

Si en un vaso de esta naturaleza, cerrado herméticamente por su extremidad superior y puesto en comunicación con un manómetro, se introduce una disolución de una sustancia cualquiera, ejm. el azúcar a una concentración de 1%, y se sumerge su superficie externa en agua destilada. Se observa que el agua

= 24. =

brimiento antes citado y un gran número de

exterior penetra en el vaso haciendo subir el mercurio del manómetro; en este caso, supuesta la temperatura de 4° , la presión sería de $\frac{2}{3}$ de atmósfera. Este aumento de presión es lo que se conoce con el nombre de presión osmótica.

Repetiendo el experimento con otras sustancias disueltas se puede generalizar y decir que toda sustancia soluble llama a su disolvente. Inversamente, esta sustancia es llamada por el disolvente y se difundiría si se le pusiera en condiciones convenientes (membranas permeables ordinarias). Así es que podemos definir la presión osmótica diciendo: es la fuerza que impide, a las moléculas no disueltas, moverse libremente hacia el disolvente que las envuelve; es semejante a la presión que las moléculas de un gas contenido en un espacio cerrado ejerce sobre las

datos científicos, los cuales recogidos y aumentados por Van't Hoff (1) sirvieron a dicho sabio para formular una serie de leyes que constituyen el fun-

paredes del vaso que impide su expansión.

Las variaciones de la presión osmótica dependerían de la naturaleza de la membrana, de la **substancia disuelta** y del disolvente.

A esto, dicho de una manera esquemática se reducen los conocimientos sobre esta cuestión, antes de los trabajos efectuados por Van't Hoff.

(1). La Chimie Physique et ses Applications. Obra traducida del alemán al francés por A. Berthel.

damento de esta parte Fisico-química. (1).

Estos conocimientos fueron aplicados por al estudio del crecimiento de las plantas. Dicho sabio estudio el mecanismo en virtud del cual se regula la tensión especial que presenta la

(1.) Este autor ha identificado la ley de Abogadro sobre la presión de los gases, con la presión osmótica de un cuerpo disuelto formulando esta otra: Para un cuerpo dado, disuelto, la presión osmótica es la misma que la tensión de este cuerpo al estado gaseoso, siendo la temperatura y la concentración idénticas.

Como consecuencia inmediata de esta ley, y por analogía a las que

planta fresca en vías de crecimiento y que falta en la planta que se marchita. En el primer caso, se trataría sobre todo de una absorción de agua, en el segundo de una pérdida de la misma. Estos

rigen la presión de los gases, empujando las siguientes que llevan el nombre de $P_{un} \& P_{boff}$

1^a. Para una misma masa de moléculas disueltas, la presión osmótica es proporcional a la concentración e inversamente proporcional al volumen.

2^a. Para una misma masa de moléculas disueltas, la presión osmótica es proporcional a la temperatura absoluta.

fenómenos los observó en un organismo celular apropiado tal como en las células de la Bradescantia discolor cuyo contenido protoplasmático es coloreado y fácil de seguir en sus variaciones. Cuando se introducen estas células objeto de estudio en una disolu-

3^a. La presión osmótica es independiente de la naturaleza del disolvente y del cuerpo disuelto.

4^a. La presión osmótica es la misma cuando sea el mismo el número de moléculas disueltas en el mismo espacio, cualquiera que sea el cuerpo disuelto.

Para que estas leyes sean rigurosamente exactas se necesita que, la

ción salina suficientemente concentrada, que ejerce sobre el agua una acción osmótica atractiva, el examen microscópico nos enseña que en cada célula una membrana elástica se desprende de la pared comprimiendo el contenido protoplasmático coloreado; la esfera así formada queda libre en el interior de la célula. Pero cuando se reemplaza la solución salina por el agua, el protoplasma celular lo absor-

concentración salina, no sea superior a la decimal normal. Recordaremos que los fenómenos fisiológicos que analizamos tienen lugar en el seno de líquidos parecidamente diluidos.

be, se hincha, llena la célula, y ejerce una tensión; en este momento es cuando sobreviene la división y el crecimiento celular. El protoplasma contiene en disolución sustancias que ejercen sobre el agua una acción osmótica atractiva, azúcar, sales, ácidos vegetales etc. Es indispensable, para que los fenómenos consignados tengan lugar, que la membrana elástica sea permeable al agua mas no á las sustancias disueltas, sin esto, estas se difundirían al exterior y el protoplasma no podría presentar este grado de tensión necesario para el crecimiento.

Esta membrana elástica vegetal es una verdadera

membrana semi-permeable y de Pries ha ido más lejos aun utilizándola para medir las fuerzas osmóticas. Así observó que dos disoluciones diferentes que ejercen la misma acción sobre el protoplasma, tienen la misma presión osmótica. Resumiendo este autor aclaró dos hechos: 1º. el crecimiento de la célula no puede tener lugar más que a consecuencia de la presión osmótica del contenido celular; 2º. la planta nos sirve como medio para observar la igualdad de la presión osmótica, isotonía de las disoluciones.

Más tarde Hamburger en 1885 inspirado en los

trabajos de de Vries aplicó a los hematies las leyes de osmosis antes enumeradas. Estos trabajos han sido el fundamento de la llamada hemolisis, falta de isotonia y de los principales métodos de resistencia globular.

En efecto: Hamburger estudiando las modificaciones que experimentan los glóbulos rojos sumergidos en disoluciones salinas de concentración decreciente, dio sobre el mecanismo de la resistencia hemática una teoría basada sobre las leyes de isotonia.

Supongamos una serie de disoluciones de clo-

nuro de sodio cuya concentración decrece à partir de 0 gr 80 por 100 hasta 0. Pongamos en cada una de estas disoluciones una gota de sangre de individuo sano y observemos principiando por las disoluciones más concentradas. En las primeras las de 0 gr 80 à 0 gr 70, los hematies quedan intactos, pues la tensión del contenido intraglobular es igual à la del líquido que los rodea; después à medida que la concentración y la tensión de la disolución disminuye, los glóbulos sufren modificaciones, sobre todo de su volumen, se hinchan poco à poco. La tensión intraglobular es entonces mayor

que la de las disoluciones correspondientes.

El aumento de volumen se pronuncia más y más, los glóbulos se tornan esféricos, y por último, hacia la disolución de 0,44 a 0,48 (reacción límite o resistencia mínima de Hamburger), principian a perder su hemoglobina.

Esta pérdida de hemoglobina que es muy débil a partir de 0,44 a 0,48, se acentúa rápidamente al llegar a las disoluciones de 0,40 a 0,35 hasta el momento en que los hematies son totalmente disueltos. La hemólisis es completa en las disoluciones de 0,10 a 0.

En resumen, los primeros fenómenos consisten en aumento progresivo de volumen del glóbulo en las disoluciones cuya tensión es ligeramente inferior. Para ser percibidos es necesario hacer el examen directo o microscópico.

El segundo orden de fenómenos es la hemólisis débil al principio, después más fuerte, hasta que es completa en las disoluciones de concentración nula o casi nula. A más hay que consignar que este autor comprobó el hecho de que las disoluciones de distintas sales que tienen la misma reacción límite poseen el

= 39. =

mismo número de moléculas.

Es curioso observar como de Vries y Hamburger por distintos caminos dieron con estos hechos fundamentales, tanto es así, que hoy se han elevado estos a métodos de comprobación pues las disoluciones de idéntica reacción límite y que tienen la misma acción sobre las células vegetales (método de de Vries y de Hamburger), son isotónicas es decir tienen la misma presión osmótica, equimoleculares tienen el mismo número de moléculas y como consecuencia de esto

último, tienen idéntico punto de congelación.

Estos trabajos han sido la causa de que se hayan elevado no solo el estroma hemático sino también las membranas de las células en general a la categoría de membranas semipermeables. Esto no es exacto, por lo que respecta a las células en general.

Aunque los trabajos de de Vries nos enseñan que en el crecimiento vegetal la membrana celular se comporta como una semipermeable, no ocurre

lo mismo con respecto á las demás funciones nutritivas de estos elementos pues se observa, que absorben los productos solubles utilizables para su nutrición comportándose más bien como membranas permeables orgánicas.

Aquílatando más podemos asegurar que los elementos vegetales ni siquiera se someten muchas de las veces á las leyes osmóticas que rigen los cambios á través de las membranas ordinarias ó permeables.

=42=

Así observamos que las plantas marinas, sumergidas en un medio salino principalmente sódico, seleccionan y asimilan las sales potásicas que existen en inferior proporción.

Otro tanto podemos decir respecto a los cambios llevados a cabo por las células animales; estas además de aprovechar los materiales disueltos para su nutrición y de eliminar a través de su membrana una serie de productos que provienen de su desintegración

celular, presentan afinidades que parecen tener mas bien una base quimica.

Sin tener la pretension de citar todos los casos enumeraremos alguno que nos sirva para apreciar de una manera clara el poder selectivo de estos elementos. El azul de metileno se fija de preferencia en algunas células animales, en las fibrillas nerviosas que se tiñen de azul al inyectar esta materia colorante en el torrente circulatorio de un animal vivo, en el epitelio

renal que lo elimina etc, etc.

En el caso limitado y conciso de la hemolisis del glóbulo rojo, que nosotros estudiamos, no parece tampoco que los fenómenos ocurran con la sencillez que pretende Hamburger.

He aquí el mecanismo íntimo de la hemolisis según este autor: considerado el estróma como membrana semipermeable, y supuesto el glóbulo rojo sumergido en el plasma normal, en virtud de las

leyes de osmosis antes consignadas, no hay cambios entre el plasma y el elemento hemático por tener ambos la misma concentración molecular.

Si se sustituye el plasma isotónico por otro medio de concentración molecular distinta, se establece entre el glóbulo y el medio una corriente cuyo fin es restablecer el equilibrio osmótico.

Si el medio exterior es hipotónico los glóbulos absorben agua se

hinchaban de la manera antes descrita.

Si por el contrario es hipertónico, los hematies pierden parte de su agua, disminuyen de volumen y se deforman en *erizo*.

Pero la cosa se complica, si dirigimos nuestra atención hacia la hemoglobina del hematie hemolizado; hemos indicado anteriormente que esta queda libre y disuelta en el líquido en cuestión. ¿Cuál es el mecanismo de su difusión?

X La teoría del estallido que supone, que, distendido el hematíe por el agua absorbida, llega un instante en que sobrepasado el coeficiente de elasticidad del estroma, este, se rompe quedando así libre la hemoglobina, es inadmisibles.

Por una parte todos los autores nos dicen que después de tratado el glóbulo rojo por el agua destilada el estroma se torna esférico y casi invisible pero su borde se percibe com-

=48=.

pleto y uniforme como una línea negra.

Además los trabajos de Wolf (1) nos indican que esta hipótesis no es cierta, la hemoglobina está en el contenido globular mezclada con distintas sales, y en ciertas y determinadas condiciones se puede observar, que la hemoglobina sale sola sin las sales, e inversamente estas salen sin la hemoglobina. Esto nos parece indicar de una

(1.) Wolf Globulolyse et pression osmotique. Ann. de l'Institut Pasteur. 1901.

clara que no es cierta la teoría del estallido que traería consigo la evacuación completa del contenido globular.

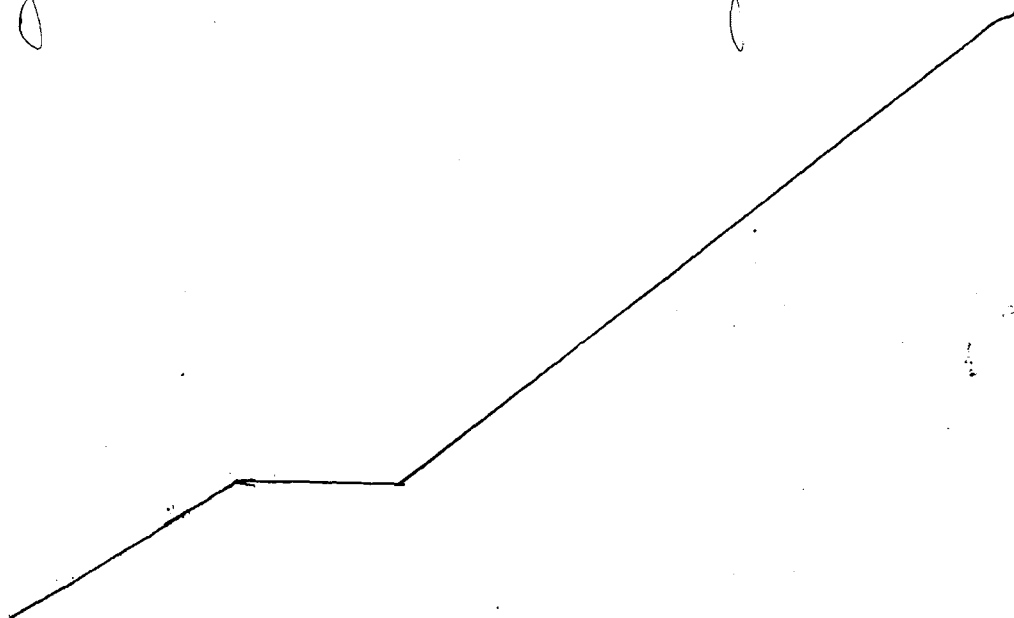
Tenemos que admitir forzosamente que la hemoglobina se difunde a través del límite o envoltura globular (1) íntegro y si es así este, no es una membrana semipermeable sencillamente puesto que así a través pasan los materiales disueltos.

No obstante aunque la hemólisis por falta de isotonia no tenga un mecanismo tan sencilla-

(1) Recordamos respecto a esto lo dicho al hablar de la anatomía del hematíe.

= 50. =

lo como opinó Hamburger no es posible negar, después de los trabajos de este sabio antes citados, que en lo fundamental, y bajo el punto de vista práctico sigue las leyes osmóticas que rigen las membranas semipermeables.



2º: Agentes químicos que obran de una manera parecida al agua.

Existe un grupo de sustancias a las que Gaynes ha designado con el nombre de penetrantes, y que tienen la particularidad de actuar de una manera parecida al agua destilada. Una de ellas es la urea.

Si se pone en contacto una disolución de dicha sustancia, cualquiera que sea su concentración, con una cantidad de sangre desfibrina observamos que sobreviene la hemólisis antes descrita con una sola diferencia; que el estroma

= 52. =

en vez de permanecer íntegro como en el caso del agua destilada es destruido y disuelto.

Pero si a esta disolución de urea se le añade 9,50 gr. de cloruro de sodio, deja de tener propiedades hemolíticas. Es decir que la urea deja de actuar sobre el hematíe cuando está en un medio isotónico, exactamente lo mismo que el agua destilada.

La glicerina, el éter el alcohol y sobre todo el cloruro de amonio obran de una manera idéntica.

La disolución hemática llevada a cabo

= 53. =

por estos cuerpos es considerada por algunos como el resultado de una acción química. Pero Holf opina que no es así puesto que no se produce ningún cuerpo nuevo; el mecanismo de acción sería también en este caso un fenómeno físico; estos cuerpos determinarían una hidratación merced a la cual se difundiría la hemoglobina, llegando a disolverse el estroma si esta acción se perpetuase.

3º. Agentes químicos propiamente dichos.

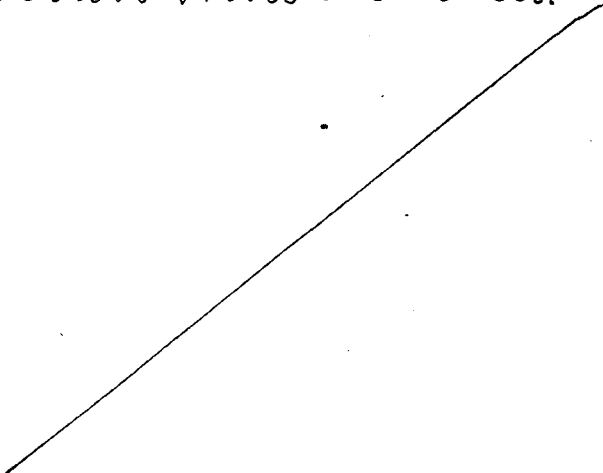
Solo diremos de este grupo, que en él están comprendidas una serie de sustancias que presentan a pequeñas dosis propiedades hemolíticas independientemente de la concentración salina en que se encuentren.

Figuran en él; la bilis que en pequeñas cantidades presenta propiedades hemolíticas que parecen depender de la acción del glicocolato de sosa y más aún del taurocolato de la misma base. Los venenos de origen microbiano y animal; cultivos filtrados de ciertos bacilos, *proteus* típico etc, venenos de las grandes

=55=

serpientes naja y cobra, etc. Muchas sustancias químicas, ácidos: pirogálico, sulfúrico, crómico, además: el nitrobenzol, el mirbanol, la fenacetina y tantos otros cuya presencia es incompatible con el hematíe.

Este grupo carece de aplicación por eso no entramos en más detalles.



= 56 =

III

Métodos de numeración de la Resistencia globular.

Desde que Johann Duncan en 1864, comprobó que los glóbulos rojos de las cloróticas, tenían una resistencia globular inferior a la ofrecida por los hematíes sanos, los métodos propuestos han sido innumerables. Esta mul-

tipicidad indica las deficiencias de la mayoría de estos.

Los diversos agentes que obrando de una manera más o menos intensa son capaces de destruir el hematite, nos pueden servir, puestos en determinadas condiciones, para conseguir nuestro objeto.

La dificultad estriba en buscar un agente de graduación fácil con el objeto de producir efectos hemolíticos poco intensos y darnos cuenta así del principio del proceso de destrucción globular.

¿más, hay que preferir aquellos que aparte de reunir las condiciones citadas desempeñen un papel en el organismo normal o patológico.

Por eso tienen una marcada superioridad los métodos fundados en la variación de las disoluciones salinas, sobre todos los demás; frío, calor, desecación incluso en parafina, acción de las descargas eléctricas y tantos otros empleados con idéntico fin. Los métodos fundados en la concentración salina forman un grupo de una importancia capital. Son los más importantes.

Todos estos procedimientos pueden ser divididos en dos subgrupos: a) procedimientos de numeración cuyo fundamento consiste en contar los hematíes antes durante y después de la acción del agente destructor; b) procedimientos colorimétricos donde se aprecia la destrucción por la mayor o menor cantidad de hemoglobina disueltos.

A. - Procedimientos de numeración.

El primero que midió de una manera científica la resistencia globular fue

Halasser (1) porque aunque Duncan hizo la observación antes citada estuvo muy lejos de apreciarla numéricamente.

En 1872, Halasser, investigando en colaboración de Potain, cual era mejor disolución salina para conservar los hematíes, observó que entre estos existían grandes diferencias respecto a su alterabilidad. Así en una misma disolución salina no se comportaban lo mismo los hematíes de distintos individuos normales y

(1) Les premières recherches sur la résistance des globules rouges du sang. C. R. Soc. Biol., janvier 1895.

muchos menos si estos eran patológicos.

En este caso la rapidez de la destrucción nos serviría para apreciar el grado de resistencia. En idénticas circunstancias a mayor destrucción menor resistencia.

El método en esencia consiste en hacer una mezcla de sangre y suero de concentración conocida y ligeramente hipotónico. Contando a intervalos de la misma duración se aprecia la marcha de la destrucción globular. Con la suma de numeraciones sucesivamente obtenidas, se puede formar una curva de destrucción la

nal nos da, de una manera gráfica, la representación de la resistencia.

La curva de la resistencia de una sangre normal está representada por una línea oblicua que desciende muy rápidamente durante las primeras horas y se continúa con una oblicuidad mucho menos acusada. La caída brusca inicial de la curva indica la destrucción de un grupo de glóbulos de débil resistencia; la segunda parte de la curva representa por el contrario la destrucción de los hematies más resistentes.

De aquí dedujo Palasser que en la sangre

existían dos clases de elementos de resistencia distinta, probablemente estas dos clases estarían formadas por hematies de diferente edad lo interesante y difícil sería saber en qué lugar debían colocarse los unos y los otros, ó de otra manera cuales se destruirían primero los jóvenes ó los viejos.

Trivial es consignar que en estas operaciones debe evitarse toda evaporación que varía la concentración de las disoluciones.

Chanel en su Tesis de Doctorado (1) expuso un

(1.) Lucien Chanel - Recherches sur la Peristance des hematies. These à Lyon. Août 1880.

procedimiento suyo, el fundamento es la numeración como en el anterior, pero así como Gbalanetz contaba los glóbulos en intervalos diferentes y con una sola disolución salina, este hacía una sola numeración pero con distintas concentraciones.

Chanel hacía una primera numeración en la sangre mezclada con suero de Grancher (1); después otra segunda numeración en un líquido formado de partes iguales de suero de Grancher

(1.) El suero de Grancher se compone de: sulfato de sosa 1 gr.,
agua destilada 40 gr.

= 65. =

y de agua; después otra tercera en un líquido compuesto de $\frac{1}{3}$ de suero del mismo suero y $\frac{2}{3}$ de agua.

Para estas numeraciones se sirvió del aparato de Galanez, y la sangre la diluyó al 1 por 100.

En este procedimiento la resistencia está indicada por la relación que existe entre la primera numeración y las sucesivas.

b.) Procedimientos colorimétricos.

Estos procedimientos están basados en la posibilidad de graduar la destrucción glo-

buscar por la cantidad de hemoglobina disuelta en el liquido salino hipotónico.

Aquí la coloración es el elemento que se busca y mediante su aparición mas o menos intensa se sabe en cual de las disoluciones salinas tiene principio la hemolisis.

La cantidad de hemoglobina disuelta no nos interesa, el punto importante es saber cuando principia esta a disolverse.

El primer procedimiento de esta naturaleza fue el de Hamburger este ha sido descrito para mayor claridad al hacer el estudio de

= 64. =

la hemolisis por falta de isotonia.

Dicho autor lo empleo en 1883 para el estudio de las leyes de isotonia en los organismos animales. Más tarde en 1890 lo utilizó Von Liembeck para medir la resistencia de los hematies en los diversos estados patológicos.

Recordaremos, algunas denominaciones añadidas por otros autores.

La disolución anterior a la que principia la hemolisis ha sido llamada por Von Liembeck, disolución de resistencia mínima.

La disolución que precede a la en que la hemólisis ha sido completa representa lo que yo he llamado disolución de Resistencia máxima.

Entre la Resistencia Mínima y la Resistencia Máxima, Viola ha colocado la disolución que representa la Resistencia Media.

La Resistencia Mínima o reacción límite de Hamburger para una sangre normal corresponde a la disolución de 0,48 a 0,44 de cloruro de sodio.

Hamburger no apreciaba el momento en

que la hemolisis principia, mas que por el color ligeramente rosado que da la hemoglobina a la disolución. Esto es insuficiente puesto que la hemolisis y la difusión de la hemoglobina principian antes de que el ojo aprecie la coloración rosada.

Si se quiere tener mas exactitud y apreciar en cual de las disoluciones principia la hemolisis, hace falta recurrir a un medio más sensible tal como la reacción de Van Deen que está basada en la propiedad que tiene la tintura reciente

=40.=

de guayaco de oxidarse en presencia de la hemoglobina y del aceite esencial de trementina. Esta mezcla, da una hermosa coloración azul.

La sensibilidad de esta reacción es tan grande que según Vitali alcanza a apreciar aproximadamente $1/100,000,000,000$. (1.)

Por este medio se aprecia que la hemólisis principia no ya a 0.48 sino a 0.50; 0.51; 0.52.

Bosso ha hecho el método de Hamburger más

(1.) Vitali, Sul reattivo delle macchie sanguigne del Van Den; Bollettino chimico-farmaceutico, marzo 1903, p. 174.

práctico disminuyendo el número de disoluciones. Emplea disoluciones de Cl. Na. cuya concentración disminuye a partir de 0,40 y además agrega el término de Resistencia Máxima.

Gallerani ha hecho una modificación, ha ^{añadido} la numeración del tanto por ciento de hemoglobina disuelta, en las disoluciones intermedias entre la Resistencia ~~Máxi~~ Máxima y la Resistencia Mínima, valiéndose del hemómetro de Fleish.

Método de Viola. Este autor emplea un procedimiento un poco distinto de los descritos.

=72.=

He aquí la copia de su procedimiento:

« Primero prepara 24 disoluciones de Cl Na de concentración creciente desde 0,20 a 0,68 p. 100; estas disoluciones se reparten en tubos de cristal colocando 8 cen.³ por tubo. En cada tubo se deja caer dos gotas de sangre; se mezcla rápidamente, y se hace con él tres observaciones; una inmediata, otra después de tres horas de reposo, la tercera después de la centrifugación de los tubos. De estas tres observaciones que completa aún con exámenes microscópicos, deduce el valor de 3 resis-

= 13 =

Tencias: máxima, mínima y media.

La resistencia máxima R^1 es dada por el examen microscópico del sedimento obtenido después de centrifugación; el tubo en el cual se ve aun por cada ~~campo~~ campo microscópico 3 o 5 glóbulos rojos bien conservados es el que indica R^1 .

La resistencia mínima R^3 es dada por el grado de coloración después de 3 horas; el tubo en el cual la coloración es dudosa indica R^3 .

La resistencia media R^2 es dada por

=74.=

la observación inmediata; el tubo donde se produce un enturbiamiento notable indica R^2 .

Siola anota aún las disoluciones de paso entre la resistencia máxima y la resistencia media P y p .

He aquí los resultados obtenidos en la sangre humana normal:

$$R^1 = 0,32$$

$$p = 0,34$$

$$P = 0,36$$

$$R^2 = 0,38$$

$$R^3 = 0,48$$

= 75. =

Viola ha indicado la significación diferente de las variaciones simultáneas o aisladas de las tres resistencias, máxima, mínima y media. Admite que R^2 corresponde a la hemolisis de la mayoría de los glóbulos de la sangre, de los que han llegado al estado de madurez, mientras que R^1 que indica el grado de resistencia máxima, corresponde a la de los glóbulos más jóvenes que provienen de los órganos hematopoyéticos; que R^3 indica la resistencia mínima, y corresponde

à la hemolisis de los glóbulos viejos, usados, habiendo terminado su evolución.

En los casos patológicos se distinguen (con este procedimiento y según su autor) dos órdenes de hechos, según que las 3 resistencias varíen simultáneamente en el mismo sentido, en más o en menos conservando las distancias que las separan normalmente (Variaciones reales); ó bien que las resistencias varíen independientemente las unas de las otras (Variaciones aparentes).

=77=

Las variaciones reales corresponderian a las alteraciones quimicas del plasma sanguineo (accion de los acidos, de los alcalis etc) que repercuten sobre todas las variedades de glóbulos rojos. Las variaciones aparentes corresponden, por el contrario, a alteraciones primitivas de los glóbulos rojos, lo que explica que puedan radicar sobre una u otra de las tres variedades de elementos hemáticos correspondientes a las 3 resistencias.

Estas variaciones pueden ser debi-

das: 1º: à la sobre-actividad de los órganos hematopoyéticos; entonces está aumentada la cantidad de glóbulos jóvenes, lo que aumenta la resistencia máxima; 2º: à la intensidad más grande del proceso hemolítico y al exceso de los glóbulos envejecidos; lo que aumenta la resistencia mínima; 3º: à la cesación momentánea ó parcial de la destrucción de los glóbulos usados, lo que deja en la circulación más formas globulares de resistencia mínima y aumenta

=19=

como consecuencia esta resistencia.» (1.)

Procedimiento de Vaquer y Bibierre.

Precauciones - 1º La asepsia debe de ser absoluta, para que no influyan los microbios sobre la hemólisis. Con este fin se esteriliza todo el material en la estufa seca y las disoluciones en tubo cerrado a la lámpara para evitar la evaporación. La toma de sangre se debe hacer por

(1.) Traité d'Hématologie par Berançon et Lable. (Pg. 306. Méthode de Viola.) Paris 1904.

punción aseptica en sitio adecuado.

2°. Cuando no se deja transcurrir mucho tiempo las variaciones de temperatura no tienen importancia bajo el punto de vista práctico.

3°. Los resultados no deben anotarse tardíamente, no se deben de esperar más de 4 ó 5 horas.

4°. La disolución salina debe hacerse con cloruro de sodio fundido y químicamente puro (1)

(1) En nuestros trabajos hemos empleado el cloruro de sodio químicamente puro y fundido expendido por la casa Berck.

= 81. =

en agua destilada.

5°. En el hombre no es precisa la desfibrinación; en el conejo y en el perro si, a causa de la gran tendencia a la coagulación.

Después de esto he aquí el procedimiento.

Se prepara de antemano una disolución de cloruro de sodio en agua destilada al 0,50 por 100. Esta disolución puede servir para algunas veces pero hay que tener sumo cuidado en impedir la evapora-

= 82. =

ción que traería como consecuencia la variación de concentración.

Se prepararan dos series de 9 tubos cada una; estos han de tener unos 3 cm^3 de cabida: ⁽¹⁾ y deben ser numeradas cada una de las series

(1.) Como estos tubos han de colocarse luego en el centrifugador, nosotros los mandamos confeccionar del siguiente modo: la forma cilindro-cónica pero con el canto terminal sumamente largo, más de la mitad del tubo, y muy afilado con el fin de que los 3 cm^3 de líquido contenido ocupen mucha altura y se facilite la observación ocular. Respecto al calibre de la extremidad superior del tubo debe ser proporcional al de la armadura del centrifugador.

independientemente desde 1 hasta 9 para que no haya confusión. Los tubos deben ponerse en orden sobre dos soportes de 9 orificios cada uno.

Las disoluciones de concentración decreciente se obtienen de la siguiente manera: Con un cuenta gotas, bien calibrado se ponen (en la primera serie) en cada uno de los tubos y guardando el orden correlativo un número decreciente de gotas de la disolución de cloruro de sodio y un número creciente de gotas de agua destilada. Tanto el agua

= 84. =

como la disolución deben ^{añadirse} con el mismo cuarenta gotas.

Se recomienda echar primero el agua destilada y luego ^{añadir} la disolución salina, con el fin de favorecer la mezcla del siguiente modo.

Se va ^{añadiendo} en esta primera serie consignada de izquierda a derecha y en cantidad creciente: 2 gotas, 4 gotas, 6 gotas, etc hasta 18 gotas; después de disolución de cloruro de sodio de izquierda a derecha en cantidad decreciente 18 gotas, 16 gotas hasta

=85.=

32 gotas.

Así se tiene: en el 1^{er} tubo: 2 gotas de agua destilada y 48 de la disolución salina a 0,5% por 100 o lo que es lo mismo una mezcla de 0,48 por 100; en el 2^o tubo una mezcla de 0,46 por 100 etc.

Para mayor claridad remitimos en un cuadro este primer tiempo del procedimiento el cual nos ha servido de guía al practicarlo:

= 86. =

Orden numérico de los tubos.	1	2	3	4	5	6	7	8	9.
Número de gotas de agua.	2	4	6	8	10	12	14	16	18
Número de gotas de disolución de Na al 0.50% ...	48	46	44	42	40	38	36	34	32
Concentración de la disolución de Na , obtenidas.	0.48%	0.46%	0.44%	0.42%	0.40%	0.38%	0.36%	0.34%	0.32%

Obtenidas las disoluciones adecuadas se extrae por punción aseptica la sangre necesaria del pulpejo del dedo (1).

Se toma la sangre valiendose de una pipeta especial a semejanza del mezclador Potain cuya parte dilatada es de 2 cm^3 de capacidad y el capilar de $\frac{1}{50}$ parte de la dilatación.

La toma se hace aspirando lentamente la sangre hasta el indice o división se ara
(1) En la mayoría de los casos hemos en que para car una pequeña sangría en el dorso de la mano por que la cantidad de sangre que proporciona la punción es casi siempre insuficiente.

el capilar de la dilatación, la pipeta se acaba de llenar con la mercha salina del 1^{er} tubo, hecho esto se agita y se deposita el contenido de la pipeta en el 1^{er} tubo de la 2^a serie, preparada de antemano.

Así se obtienen una serie de 9 merchas sanguíneas sucesivas correspondiendo numéricamente a las 9 disoluciones salinas anteriormente obtenidas.

Estas se colocan en orden riguroso en los 9 tubos que no han sido aun utilizados y que se cierran herméticamente.

Después de dejar reposar 5 minutos para que se ejerza la acción hemolítica se centrifugan los tubos en un centrifugador de mano o mejor movido por una turbina colocándolos después sobre el soporte para observar los resultados.

Los datos que deseamos obtener son dos. 1º, la concentración de la disolución en la cual principia la hemolisis; 2º, la concentración de la disolución en la cual la hemolisis es total.

Los primeros tubos presentan en general

un depósito de glóbulos rojos, por encima del cual está el líquido incoloro; no hay hemólisis.

La hemólisis principia por regla general para la sangre humana sana, en el 3^{er} tubo que contiene una proporción salina de 0.44 por 100. Entonces el líquido que está por encima del depósito toma una coloración rosada. Este es el tubo de la resistencia mínima R' , los glóbulos menos resistentes han sido destruidos.

En los tubos sucesivos, el color del líquido es cada vez más acentuado, mientras que

el depósito de glóbulos disminuye.

El tubo en el cual no hay depósito perceptible, es aquel donde debe ser colocada la resistencia máxima R^2 .

Laques y Fibierré insisten sobre la importancia que conviene dar a lo que ellos llaman extensión de la resistencia. Esta es dada por las diferencias que existen entre la resistencia mínima y la resistencia máxima. (1.)

(1.) En la descripción de estos dos últimos procedimientos nos vemos limitado a traducir casi literalmente las narraciones mas claras a nuestro parecer. Consulte el tratado de Hematología de Bazanson antes citado.

Procedimiento de Lapique y Past. (1.) Estos autores describieron en 1899 un procedimiento que en lo esencial se distingue de los anteriores en que se aprecia la cantidad de hemoglobina disuelta por el procedimiento colorimétrico.

Después de haber preparado una serie de disoluciones de cloruro de sodio de concentración decreciente à partir de 0.62 por 100, poner 10 cm³ cúbicos de cada una de ellas en

(1) Lapique et Past - Méthode colorimétrique pour apprécier la résistance globulaire. C.R. Soc. Biol. 28 de junio 1900.

una serie de tubos de ensayo. Añaden inmediatamente a cada muestra 1 cm^3 de sangre extraída de una arteria. Después centrifugan para lograr la separación de los glóbulos, determinando después la proporción de hemoglobina que hay en cada tubo.

Esta determinación se hace de la siguiente manera: se compara una porción del líquido que sobrenada con una muestra colorimétrica.

Supongamos que ha de tener un espesor determinado para ser igual en color

á la muestra y llamemos á este espesor C.

Á los glóbulos que quedaron en el fondo del tubo con un poco de líquido, se les añade 11 cm³ de agua destilada, para que los disuelva completamente. Á esta disolución se añade toda la cantidad de líquido que ha servido ya para el anterior examen colorimétrico.

El líquido así obtenido contiene en disolución toda la hemoglobina de la sangre introducida en el tubo de ensayo. Se compara entonces este líquido con

=95=

la misma muestra colorimétrica anteriormente empleada, variándose el espesor del líquido hasta que coincida el color del líquido con el color de la muestra. Al espesor del líquido necesario para que esto ocurra se le designa con la letra b' . La relación $\frac{b'}{b}$ da la proporción de hemoglobina que se ha difundido en la disolución salina.

Cada una de estas disoluciones da una cifra que indica la alteración sufrida por los glóbulos.

Dichos autores colocan en ordenada la proporción de hemoglobina difundida y en abscisa el título de la disolución correspondiente. Así obtienen la curva de destrucción de los glóbulos.

En este procedimiento las resistencias $H_{\text{máxima}}$ y $H_{\text{mínima}}$ no pueden ser determinadas con mucha exactitud por causa de la dificultad de graduar las coloraciones extremas, muy fuertes o muy débiles.

Otros procedimientos.

Landois ha propuesto un procedimiento que es poco empleado en la actualidad. Consiste en diluir una pequeña cantidad de sangre con una disolución a 0 gr 3% y examinarla al microscopio colocada en un porta-objetos con célula, añadiendo al mismo tiempo, metódicamente agua destilada con el fin de saber la cantidad que es necesario añadir para obtener la destrucción globular completa. Esta cantidad de agua nos indicaría la mayor o menor resistencia globular.

Baragliano y Castellino en 1893 han descrito otro procedimiento muy curioso. Incluyen la sangre fresca en parafina y montan preparaciones frescas en las cuales estudian las diversas alteraciones globulares a medida que se producen, los hematies sufren una serie de modificaciones más o menos intensas según el origen y la naturaleza de la sangre empleada. En este procedimiento la resistencia es medida por el tiempo.

Baragliano y Castellino han

observado que en ciertos enfermos, la sangre, presenta desde los primeros momentos alteraciones características en casi todos los hematíes, mientras que en la sangre normal no aparecen estas alteraciones mas que después de largo tiempo.

Aconsejan observar primero la sangre en preparaciones secas bien fijadas de ante mano con el fin de apreciar la ausencia o existencia de las alteraciones. Después se hace el segundo

=100.=

tiempo o tiempo esencial del procedimiento.

Por último nos queda tan solo tratar de los procedimientos llamados eléctricos en que la resistencia está evaluada por la cantidad de fluido eléctrico necesario para producir la destrucción.

La electricidad ha sido empleada sobre todo en Alemania, por Rollet, y después por Bernstein, Becker, Scharffenroth, Baker y Buffa.

=101.=

Describiremos solo los principales porque en principio son casi todos idénticos.

Laker recoge la sangre, obtenida por punción, en tubos de cristal de muy pequeño ^odiámetro, por los cuales hace pasar descargas eléctricas repetidas y a intervalos iguales. El cambio de coloración del líquido donde se encuentra la sangre indica la hemólisis. El tiempo necesario para producir la hemólisis en estas

=102.=

condiciones es la norma o medida para evaluar la hemolisis.

Después recientemente, Buffa ha propuesto un método análogo, basado sobre la electrolisis de la sangre en disolución en un líquido fisiológico.

El autor determina antes y después de la electrolisis, el número de Hematies con ayuda del cromocitómetro de Bizzozero.

Siendo n el número de

=103.

hematíes antes y n' el número de hematíes después de la electrolisis, la relación $\frac{n}{n'}$ representa el valor de la resistencia de la sangre. Para la sangre normal, esta relación es igual a 1, la destrucción de los hematíes es nula a los tres minutos de la electrolisis en el aparato de Buffa, mientras que la sangre patológica es más o menos destruida en este mismo lapso de tiempo, según la cualidad de los hematíes.

=104=

Crítica de los distintos procedimientos.

Blanca llama la atención, al primer golpe de vista el hecho de no haber acuerdo entre los autores respecto a elección de procedimiento. Esto es debido a dos causas principales: 1º. Las dificultades técnicas que todos presentan; 2º. La falta de exactitud de muchos de ellos. Nosotros haremos un intento

de estudio crítico basándonos para ello no solamente en los datos teóricos que hayamos podido recoger sino también en la serie de observaciones y de dificultades encontradas en los cortos meses que hemos podido dedicar a este asunto.

Desde luego hay que descartar como inútiles, todos los procedimientos que no tengan por base la acción hemolítica de las disoluciones hipotónicas. Así el procedimiento de Paraglicano y

Castellino (inclusión de sangre fresca en parafina), y los de Lacker y Buffa (eléctricos), deben considerarse como curiosidades, nada prácticas, de laboratorio.

El primero de ellos, después de haberlo publicado su autor, no ha sido practicado por nadie.

Hay que limitarse por lo tanto a los métodos llamados de disolución salina hipotónica preferidos por su graduación sencilla que los hace sumamente sensibles.

Seguiriendo el orden que expusimos para su estudio hay que distinguir tambien las dos clases de procedimientos de numeracion y colorimetricos por presentar estos dos grupos ventajas e inconvenientes que pueden ser estudiados en conjunto.

En general podemos decir, que los procedimientos numericos pueden ser de preferencia aplicados en clinica por la escasa cantidad de sangre que se necesita, y su tecnica mucho mas sencilla e instrumental menos complicado. Por el

contrario los colorimétricos deben preferirse en el terreno experimental por que si bien son de mayor exactitud que los anteriores, requieren una técnica bastante larga y es necesario extraer cantidades considerables de sangre; es insuficiente la simple punción del pulpejo del dedo o del lóbulo de la oreja, hay que recurrir en la mayoría de los casos a una verdadera flebotomía.

Deben su sensibilidad los colorimétricos al hecho de poder ser

= 109. =

apreciado el principio de la hemolisis por la presencia de hemoglobina en el líquido hemolisante. (reacción de San Deen) no ocurriendo esto en los llamados numéricos por ser difícil ponerse de acuerdo sobre el grado de alteración globular necesaria para considerar el glóbulo hemolizado o no. Entre el glóbulo completamente alterado y el normal hay una gradación esto es lo que da origen a error.

Así no se crea por esto

que los colorimétricos están exentos de falta de exactitud pues aunque más científicos tienen el inconveniente de la evaporación casi inevitable de las disoluciones debida a la serie de trasvasaciones que forzosamente se han de realizar.

Entre los procedimientos numéricos preferimos el de Chancel que por la escasa cantidad de sangre que reclama y la sencillez de su técnica es el método de elección en clínica.

No ocurre lo mismo con el de

Apalasser cuya serie de numeraciones interminable lo hacen impracticable en clinica.

Por lo que respecta a los procedimientos colorimétricos diremos que: los de Hamburger, Boss, Gallerani y Viola se deben rechazar, en el terreno clínico, por su gran complicación y la mucha sangre necesaria para su ejecución. Basta decir que el de Viola reclama la preparación de 24 disoluciones salinas exactamente graduadas y de dos ó tres go-

tas de sangre en cada tubo, para comprender la complicación y exposición a error que estos procedimientos presentan.

Solamente en el de Wagner y Milbierre están ablandados en gran parte estos inconvenientes; el número de diluciones es de 9 que se preparan fácilmente en el mismo instante, necesitando tan solo, una dilución madre graduada, sencilla de conservar.

Para practicar los procedimientos colorimétricos se necesita disponer

de un buen centrifugador de 2000 vueltas por minuto, movido a mano o por turbinas.

Este capitulo será completado al exponer el procedimiento empleado por nosotros que no es más que el de Chaneel con algunas modificaciones.

Por ahora solamente indicamos que los dos únicos procedimientos aceptables son, entre los de numeración el de Chaneel y el de Vaquer y Ribierre entre los colorimétricos.

=114.=

Hay que tener presente, que en estos procedimientos, representa un papel muy importante la parte personal; así se pueden encontrar ventajas en un método deficiente solamente por haberse familiarizado con él.



=115=

Variaciones de la Resistencia globular.

De la serie de datos consignados en los primeros capítulos se deduce, que la oposición que ofrecen los ~~hematíes~~ a su destrucción depende esencialmente de dos factores, estroma y hemoglobina: todo lo que directa o indirectamente modifique las propiedades de estos dos elementos, repercutirá sobre la Resis-

Resistencia globular.

Hasta hace poco se creyó que la hemoglobina en el hombre era siempre idéntica. No se admitían mas que variaciones de cantidad: así en la tesis de Chancel se lee « No es probable que la diferencia de resistencia de los glóbulos rojos sea debida a variaciones cualitativas de la hemoglobina ».

Sin embargo se sospechaba ya que pudiese haber hemoglobinas

=117.=

más o menos activas y se sabía que si se saturaba la hemoglobina de oxígeno, la resistencia globular aumentaba.

Pero desde la tesis de Hallet (1) está fuera de duda que al lado de variaciones cuantitativas existen también variaciones cualitativas de la hemoglobina.

La hemoglobina es una substancia derivada extra-globular que sufre una verdadera evolución, puesto que nace,

(1) Hallet - Des. variations de qualité de l'hémoglobine - 1901.

= 118. =

se desarrolla y es destruida.

A estas distintas etapas corresponden las diferencias de composición que se refieren principalmente a la cantidad de hierro y al poder colorante.

Estas variaciones se traducen en el terreno práctico por la mayor o menor facilidad con que la hemoglobina se deja transformar en metahemoglobina por ciertos agentes oxidantes, tales como el ferricianuro potásico y sódico.

= 119. =

Sobre este último hecho está basado el procedimiento del Dr. Hallet para apreciar el grado de alterabilidad de la hemoglobina.

Otro tanto decimos respecto al estroma el cual siendo como es un protoplasma en evolución y en pleno período de caducidad ha de presentar forzosamente variaciones estructurales y químicas que cambien las condiciones de resistencia.

Mas no solamente los elemen-

=120.=

tos constitutivos del glóbulo rojo pueden influir en esta variación sino también **las condiciones del plasma sanguíneo**; es indudable que no deben comportarse lo mismo ante una disolución salina determinada, los glóbulos rojos que están habituados a distinta concentración molecular.

En resumen: las variaciones de la resistencia globular parecen estar supeditadas, en términos generales a las siguientes condiciones.

1º. à la estructura de su estroma. - Un estroma resistente soportaría una mayor tensión y se opondría más tiempo à la pérdida de hemoglobina.

2º. à la tensión intraglobular y à la naturaleza de su contenido.

3º. à la tensión del suero à que pertenece.

Segun esto facil es comprender que la resistencia globular tiene necesariamente que variar no solo segun las distintas especies sino dentro de un mismo individuo segun los estados de él, fisiológicos ó patológicos.

En la especie humana hay diferencias inapreciables, bajo el punto de vista práctico, entre los distintos individuos en estado normal y en igualdad de circunstancias fisiológicas; en un mismo individuo existen también variaciones según la edad, sexo, etc., etc.

Estas variaciones se acentúan mucho más en algunos estados patológicos hasta tal punto que se hace posible su graduación y por lo tanto su aplicación clínica.

Las variaciones de Resistencia globular, hay que considerarlas pues bajo

distintos aspectos:

A), Segun las distintas especies animales.

b), Segun los distintos estados fisiológicos, dentro de una misma especie.

C), Segun algunos estados patológicos.

A); La resistencia globular varia de unas especies a otras, nosotros solo consignaremos algunos datos referentes a este particular.

= 124 =

En el hombre adulto (1) de 20 a 40 años,
la resistencia mínima es igual:

Según Hamburger y Hedim, a una disolu-
ción de el Na de ----- 0,44 por 100

Según Wagner ----- 0,44 a 0,48 por 100

" Fiebrierre ----- 0,42 a 0,44 por 100

La resistencia máxima corresponde:

Según Wagner, a una disolución de el Na,

de ----- 0,32 a 0,34 p 100

según Fiebrierre ----- 0,34 a 0,36 p 100

(1) Estos datos numéricos han sido tomados del Tratado de He-
matología de Berançon y Sabbe.

= 125 =

Segun H. Mosso en la rana hay aumento de dicha resistencia, con relacion al hombre.

Paraglivano y Castellino con su método de inclusion a la parafina han apreciado una disminucion de la resistencia globular en la tortuga.

b); La variacion de resistencia segun las distintas condiciones fisiologicas en un mismo individuo, han sido estudiadas tanto en los diferentes animales como en el hombre, de este estudio

se desprende que: la resistencia globular varia segun el sexo, edad, menstruación, embarazo, puerperio, lactancia.

Variación segun la edad. Zanier y Abbels han encontrado en la especie bovina aumentada la resistencia en el feto con relación a la madre. Por lo que respecta a la especie humana no están de acuerdo todos los autores.


+ En esta parece variar la resistencia segun las diferentes edades del individuo.

Segun Chancel, la resistencia es mayor

= 124 =

en el adulto que en el niño y en el viejo. (A todo de numeración.)

Jona ha apreciado una disminución de resistencia constante en el feto con relación a la madre. Desde la primer hora después del nacimiento, tanto en el feto de tiempo como en el prematuro, la resistencia mínima asciende rápidamente, mientras que la resistencia media varía poco o aumenta ligeramente.

Según Viola, los glóbulos  del feto prematuro tienen una débil resistencia, por el contrario, los del niño nacido a término, tienen

= 128, =

una resistencia minima superior a la del adulto; la resistencia globular disminuye con la edad, del niño al adulto y de este a la vejez; esta disminución de resistencia, en relacion con la edad del individuo, habria que relacionarla, segun dicho autor, con la evolucion similar de los glóbulos rojos; mientras que los glóbulos nucleados tienen una resistencia inferior, los hematies jóvenes, alcanzando un completo desarrollo, presentan un ~~un~~ maximum de resistencia, despues la resistencia disminuye con la vejez del glóbulo.

No obstante estas afirmaciones, según Bierre, las variaciones que se observan en las diferentes edades no son más considerables que las que se pueden encontrar comparando individuos sanos, por lo tanto no tendrían interés práctico.

Variación según el sexo. Vicarelli (1) y Agostini han demostrado, a favor del método de Hamburger, una mayor resistencia en el hombre que en la mujer.

Periodo menstrual. En dicho periodo está disminuida la resistencia. (Paragliano.)

(1) Vicarelli. - *Quinta di ostetricia e ginecologia.* - Torino 1891.

=130.=

Embarazo. Según Picarelli, la resistencia disminuye en el 8º. y 9º. mes del embarazo, descendiendo de 0,46 % ó 0,48 % á 0,54 % ó 0,50 %. (De todo de Hamburger.)

Puerperio. El mismo autor asegura que el anterior descenso de resistencia se acentúa aún más, después del parto sobre todo si la mujer es de constitución débil y si ha habido gran hemorragia.

Período de lactancia. Lo mismo ocurre en el organismo materno durante dicha época, la disminución de resistencia se

=191.=

acentuaria más y más bajando a 0,60% y hasta 0,56%, al final de la lactancia volvería a aumentar paulatinamente hasta la normal.

C): Variaaciones de la Resistencia Globular en los estados patológicos.

Los cambios de resistencia apenas aparentes en las distintas fases fisiológicas se acentúan en algunas enfermedades hasta tal punto que su determinación

constituye un dato importante y de aplicación inmediata en clínica.

Desde los primeros hechos publicados por Duncan en 1864 que indicaban la disminución de la Resistencia en las cloróticas, se han escrito una multitud de trabajos sobre las variantes de esta en los diferentes estados patológicos.

De la lectura de estos se deduce que la determinación de la Resistencia en cuestión, tiene un valor indiscutible en casos limitados, pero que en la inmensa mayoría de ellos

su valor es dudoso por los resultados contradictorios obtenidos en los distintos trabajos.

Nosotros haremos un esfuerzo para resumir en este capítulo el mayor número de datos posible con el fin de que se pueda formar una idea clara del estado de la cuestión.

Por lo que respecta al mecanismo íntimo de la producción de esta variación de resistencia, solamente nos es permitido evolucionar en el terreno de la

hipótesis y solo en casos reducidos nos podemos explicar de una manera racional, dicha variación mediante la aplicación de los fenómenos fundamentales antes consignados.

Con el fin de facilitar en lo posible la exposición seguiremos el siguiente orden: (1)

1º. Enfermedades en que se encuentra

(1) la variación de la resistencia en el cáncer a capítulo a parte junto con la exposición de nuestros casos.

aumentada la Resistencia globular.

2°. Enfermedades en que se encuentra disminuida.

3°. Enfermedades en que se presentan periodos de aumento y de disminucion.

4°. Enfermedades en que no hay variacion.

Al primer grupo corresponden: los estados patológicos acompañados de ictericia, la anemia saturnina y la anemia perniciosa producida por el botriosefalo.

Ictericia. Uno de los hechos más claros y

=136.=

positivos que nos proporciona este método es el aumento de resistencia observado en todos los casos clínicos acompañados de ictericia.

Las primeras observaciones sobre este particular parece que fueron las de Chancel publicadas en su tesis (1). Esto ha sido confirmado por Von Limbeck, Garagliano, Viola, Sang y Paquet. Este último a las ^{siguientes} ~~siguientes~~ la resistencia ~~muscular~~ ^{muscular} desciende

(1). Lucien Chancel Recherches sur la Résistance des hématies - Thèse de Lyon 1880.

=137.=

desde 0,44 que es lo normal a 0,30 y 0,32, y la máxima de 0,32 que representa el estado normal a 0,24.

Según Viola el aumento alcanza a las tres resistencias.

Vaquez y Gibierre lo han observado en casos de ictericia catarral, por intoxicación etílica, por cáncer de hígado, por cirrosis hipertrofica.

Por el contrario en todas aquellas afecciones hepáticas en las cuales no hay ictericia no se encuentra este aumento de

Resistencia.

Existe una relación entre la intensidad y antigüedad del proceso icterico, y el aumento de Resistencia; estos factores están en razón directa.

Anemia saturnina. Según los trabajos de Galassez en los casos de intoxicación por el plomo acompañados de anemia intensa hay aumento de la Resistencia globular.

En la Anemia perniciosa por tálamo cefalo. Anemia otro tanto según Bardach y André.

2º. Enfermedades en las que se encuentra disminuida.

Hay dos infecciones en que parece estar comprobada esta disminución la tuberculosis y erisipela preferentemente de cara. Así Osanell, Paraglianò y Chkharovitch han observado una marcada disminución en los tuberculosos febriles.

Mas no hay conformidad entre todos los autores respecto a este asunto puesto que Segras ~~ant~~ que ha estudiado esta cuestión dice que las variaciones en esta enfer-

medad no son tan acentuadas que se puedan apreciar prácticamente.

La disminución en la erisipela ha sido apreciada por Paraglianò mediante el método de inclusión en parafina.

Disminución de la hematosis. En los estados en que por una causa mecánica, sea del origen que quiera, no se realiza bien la hematosis se aprecia, al parecer de Haquer, (método de los corpuscitos sanguíneos o de Hamburger) una disminución.

Enfermedades de la sangre. En algunas

alteraciones del tejido sanguíneo se presenta también el mismo descenso. Así en la clorosis ha sido apreciado por Duncan, Hjalansen y Chancel. Paraglianò y Castelli no lo han observado en las anemias graves. Lo mismo sucedería en la anemia producida por sangrias abundantes.

Según Chancel esta disminución existiría también en la cirrosis atrófica del hígado, en las enfermedades del estómago, melancolía y neurastenia.

Del mismo parecer es Agostini, el

=142.=

una aseguera haber encontrado disminuida la Resistencia en todos los estados depresivos; melancolía, neurastenia, epilepsia después de la crisis, etc, etc.

3º. Enfermedades en que se presentan periodos de aumento y de disminución de Resistencia.

Tifus abdominal. En esta enfermedad hay una contradicción manifiesta pues mientras Paraghi asegura haber encontrado una disminución en el periodo febril y un aumento en

=143,=

la convalecencia; Pignatti y Florano, aprecian a la inversa un aumento en el periodo grave de la enfermedad, y una disminución en la convalecencia.

En la pneumonia habria disminucion en el estado febril y aumento en la debilidad, Garagliano.

4^o. Enfermedades en que no existe variación de Resistencia Agostini ha estudiado una serie de estados patológicos en los cuales no se aprecia cambio alguno de Resistencia estas

son: el idiotismo, histerismo y demencia.

Poco se sabe del mecanismo íntimo en virtud del cual se verifican estas mutaciones de la Resistencia en los distintos estados patológicos antes citados.

En los estados anémicos sencillos, en los cuales no se registra como causa íntima una intoxicación lenta y que por lo tanto no es posible apelar a la habituación de los hematies a dicha intoxicación, debe atribuirse la

=145=

disminución de Resistencia á la presencia de gran número de globulos rojos jóvenes, en el torrente circulatorio, y que elaborados recientemente por los distintos organos hematopoyéticos por misión reparar los elementos ~~truidos~~.

Por eso en ellos se observa disminución principalmente la Resistencia ~~oprima~~ á la que, como es sabido corresponde la destrucción de los hematies jóvenes.

En aquellos casos de anemia en los que existe una intoxicación ya cansante, por sí sola, del estado en cuestión o coexistente con las demás causas de anemia, suele presentarse aumentada la Resistencia; debe reconocer como este fenómeno, la habituación del hematíe a la acción destructora de dichos venenos. Tal ocurre en el aumento de Resistencia observado en los casos de anemia perniciosa por leucocitosis.

=144=

Por lo que se refiere al aumento de Resistencia que de una manera constante se observa en los estados patológicos acompañados de ictericia, no están de acuerdo todos los autores.

Los hematíes aumentan resistencia no solo en estos casos clínicos sino también en casos semejantes que podemos reproducir a voluntad en el terreno experimental. Así este aumento se observa en los diversos animales de laboratorio después de la ligadura

del conducto coledoco, o de la inyección intra-peritoneal de disoluciones de sales biliares.

El aumento puede obtenerse invitro poniendo los hemáticos sanos en presencia de bilis diluida o del suero sanguíneo de un individuo icterico.

El hecho de que la bilis posee propiedades altamente hemoliticas, ha hecho pensar a Spalanzani y a Chancel que el aumento de Resistencia seria debido a la destrucción de los hemáticos jóvenes, que son los menos resistentes, quedando

integros los adultos y aumentando de esta manera la Resistencia en general.

Pero segun Vaguerz y Gibierre esta teoria seria insuficiente ya que el aumento en la ictericia es total y alcanza à las tres clases de Resistencia. Esto solo seria explicable suponiendo que las repetidas y constantes destrucciones de glóbulos produjesen una especie de vacunación, de habituación lo cual les hiciese oponer más resistencia a la destrucción.

=150=

La disminución de la resistencia observada en la convalecencia de algunas enfermedades se explicaría por la gran producción de elementos jóvenes que tiene lugar en dicho período.

En los demás casos patológicos en los cuales se observa variación nada se sabe de cierto tanto más cuanto estas variaciones de resistencia no siempre son constantes.

De los datos recogidos en di-

nica y consignados en las anteriores líneas, podemos deducir la importancia práctica que presenta el método en cuestión.

Desde luego podemos asegurar que solamente en los casos de ictericia es donde se aprecia de una manera clara y constante una variación de la existencia hasta tal punto que no existe ni un solo autor que discrepe de esta opinión.

En los demás casos, (1)

(1) Como hemos consignado anteriormente, se el valor de la existencia global en el cáncer de esófago más tarde formando capítulo aparte.

no hay datos ciertos y positivos respecto a esta cuestión pues aunque las afirmaciones hechas son muchas, en su mayor parte son contradictorias. Esto depende a nuestro parecer, (dada la autoridad de los nombres que han intervenido en la contienda), en primer término, de que no deben existir grandes variaciones de resistencia en dichas enfermedades y por lo tanto, no pueden ser apreciadas prácticamente. En segundo término no nos parece desacertado

=153.=

hacer intervenir en esta discrepancia las diferencias de los resultados obtenidos según se emplee uno u otro procedimiento.

Es de advertir respecto a esto último, que cada autor usa un procedimiento distinto de los muchos que hemos descrito cuando no inventa o modifica el uno. Fácil es comprender que mientras no se llegue a un acuerdo común y se acepte un procedimiento universal, no es posible llegar a una

conclusion seria sobre todo en las enfermedades que por no existir una gran variacion de Resistencia no se aprecie esta de una manera clara aun con medios no muy exactos.

Nos encontramos con el hecho indiscutible del aumento de Resistencia en la ictericia mas su utilidad practica queda muy en segundo termino dada la facilidad con que se hace el diagnostico clinico de esta. Aun suponiendo aquellos casos en los cuales por no hacer

muchos tiempos que existen los pigmentos biliares en el torrente circulatorio, no se han presentado aún la serie de signos exteriores que nos indican de una manera clara la impregnación biliar de los tejidos; es posible llegar a un diagnóstico precoz pues contamos con reacciones sumamente sensibles que como la de ~~luc~~ ~~lin~~ nos indican la presencia de pigmentos biliares no tan solo en la ~~hara~~ ~~hara~~ sino también en el suero sanguíneo.

Esto es lo que ofrece de positivo

=156.=

el método en cuestión, pero es de esperar que el día en que se llegue a un acuerdo, respecto a método, y que se reglamente de una manera precisa al mismo tiempo que se simplifique la técnica, se arroje más luz sobre los puntos dudosos antes consignados.



=154=


V.

La Persistencia globular en el cancer. — es
tados obtenidos por nosotros en alg
casos.

Queda más importancia ofrece, a
nuestro parecer la cuestión de las varian-
tes de Persistencia globular en los casos de
neoplasia epitelial y su valoración

clínica.

En gran número de casos de cáncer en que por su situación anatómica se halla este fuera del alcance de nuestros medios de laboratorio, se hace imposible el diagnóstico; hasta que en periodos muy avanzados de la lesión se presenta el cuadro clínico clásico.

Insistí me parece insistir sobre la utilidad de un método que  indicare de una manera exacta y pronto, la aparición de células epiteliales neoplásicas

=15%.

en el organismo.

Por la cuestión está aun bastante oscura a pesar de los constantes trabajos de que es motivo.

Chanel ha encontrado aumentada la resistencia en sus tres casos de estrechez exofágica por cáncer publicados en su tesis; Lang es de la misma opinión; Viola asegura que aunque suele haber aumento de resistencia este no es constante.

Por el contrario Paragliano y Spalasser afirman que existe una dismi-

nación de la misma.

Por último Heyrassant nos pres
seis casos de epiteliooma, cuatro de ellos de
estomago y dos de mama; del estudio de
los cuales deduce, que la Resistencia está
aumentada en los casos de cancer gástri-
co mientras que se encuentra disminu-
da en los de mama.

Como se puede deducir existe una
lamentable discrepancia entre los distin-
tos resultados obtenidos.

El corto número de casos que expo-

en el párrafo siguiente tienden a intentar aclarar este punto.

Resultados obtenidos por nosotros en algunos casos de cancer.

Con el fin antes consignado hemos elegido cinco casos clínicos.

En la exposición de los mismos se ha procurado separarse en lo posible de largas descripciones clínicas consignando solo lo preciso e indispensable para llevar al ánimo el convencimiento de

que se trata de casos de cancer. Por lo demás la mayoría de ellos van acompañados del resultado dado por el examen micrográfico. El método empleado para ello ha sido el de Van Ljeron.

El método de Existencia globular empleado ha sido el de Lucien ~~blanc~~ en lo fundamental, con ligeras modificaciones.

Este es el que a nuestro parecer ofrece más ventajas, pues requiere un instrumental sencillo, reclama muy poca

=163.=

sangre y es por todo esto de fácil aplicación clínica.

El procedimiento con sus detalles es este:

1º. Una primera numeración de hemáticas, hecha con el aparato numerador de Thoma-Feiss, con líquido diluyente de Hayem.

Agua destilada	-----	200 gr.
Cloruro de sodio puro	-----	1 gr.
Sulfato de sodio puro	-----	3 gr.
Bicloruro de mercurio	-----	0'50 gr.

Esta numeración nos dará el número

= 164 =

no exacto de hematies que tiene el individuo por mm³.

2°. Una segunda numeración de hematies, hecha con el mismo aparato, pero con un líquido que contenga $\frac{1}{3}$ de volumen de líquido de Granacher (sulfato de sosa 1 gr, agua destilada 40 gr) y $\frac{2}{3}$ de agua. Esta mezcla es hipotónica y por lo tanto habrá hemolisis. La cifra en estas condiciones nos dará por diferencia con la anterior la cantidad de glóbulos destruidos y el

=165.=

tanto por ciento de la 2ª cifra con relación a la primera la proporción de destrucción global.

La numeración 2ª. la hemos practicado siempre a los 10' de la mezcla.

Para tener punto de comparación hemos practicado dicho método de resistencia en cinco individuos sanos sacando después la media aritmética.

1er individuo normal de 20 años.

1ª numeración (1) ----- 2.250.000

2ª numeración ----- 2.250.000

Tanto por ciento de destrucción ----- 40 %

(1.) Recuerdese que la primera numeración se ha practicado con el líquido de Hayem

=166=

2^o. individuo normal de 22 años.
1^a. numeración -- 5,100,000
2^a. numeración -- 2,980,000
tanto por ciento de destrucción -- 41 %

3^o. individuo normal de 30 años.
1^a. numeración ----- 4,164,000
2^a. idem ----- 2,430,000
tanto por ciento ----- 41 %



y la segunda con $\frac{1}{3}$ del de granchar.

=167.=

4° individuo normal 19 años.
1° numeración - - - - - 4.232.000
2° idem - - - - - 2.131.000
tanto por ciento - - - - - 49. %

5° individuo normal - 21 años.
1° numeración - - - - - 4.640.000
2° idem. - - - - - 2.400.000
tanto por ciento - - - - - 48 %

aritmética del tanto por ciento de destrucción
de los cinco individuos normales - - 44,4 %

=168.=

Observación 1ª

Clínica quirúrgica 3º, Mujeres - Profesor Dr. Valcorba.

Diagnóstico. Epitelioma extenso y ulcerado de región facial y nasal del lado derecho.

Ingreso el 16 de Enero de 1904.

Antecedentes personales. B. M. de 84 años, casada, ha tenido dos hijas que viven sanas y robustas.

Antecedentes patológicos. Carecen de importancia.

Enfermedad actual. Según la paciente esta principio, hace 14 años, por la aparición

=169.=

de una pequeña ulceración a nivel del ángulo interno del ojo derecho. Dicha ulceración fue aumentando lentamente durante los 10 primeros años pasados los cuales tomó gran incremento invadiendo una gran extensión de tejidos superficiales al mismo tiempo que aumentaba en profundidad hasta alcanzar el desarrollo que actualmente presenta.

Estado actual. Por simple inspección se aprecia amplia destrucción de aspecto canceroso que comprende en superficie las

=170.=

regiones malar, maxilar y labial superior, nasal del lado derecho. Las partes blandas de dichas regiones han desaparecido y en el fondo se observa las partes óseas profundas invadidas y en gran parte destruidas. Su fondo es rojo y segrega un licor sanioso de olor muy desagradable y que recuerda al producido por otras neoplasias epiteliales.

Ginglivos submaxilares infartados en ambos lados.

El estado general es bueno teniendo en

=141.=

cuenta la edad avanzada de la enferma.
Examen micrográfico. Se utilizó para
realizarlo un trocito de partes blandas
desprendido en una de las curas. El mé-
todo de Van Gieson nos reveló una neopla-
sia epitelial pavimentosa con glabos.

1ª numeración - - - - - 2.350,000

2ª idem - - - - - 1.160,000

Tanto por ciento - - - - - 50%.

29 de junio de 1929.



Observación II.

Operaciones - Hombres, cama nium 15 - Profesor
Dr. Jimenez.

Diagnostico. Epiteloma de la nariz.

Antecedentes personales. p. y. de 43 años, casado.

Antecedentes familiares. Ha tenido 12 hijos y es digno de tenerse en cuenta que en la actualidad solamente vive uno el cual está loco según expresión del enfermo.

=173=

en el manicomio de Bienpazuelos.

Antecedentes patológicos. Aparte de las erup-
tivas propias de la infancia, ha tenido
dos pulmonías sin consecuencias poste-
riores. No hemos encontrado anteceden-
tes sífilíticos.

Enfermedad actual. Hace 18 meses apareció
un pequeño abultamiento del tamaño
de un guisante a nivel de la raíz de
la nariz y hacia el lado derecho. Este abul-
tamiento ha crecido lentamente hasta
tomar el tamaño y disposición que ahora

=144=

presentar.

Estado actual. Por inspección se observa una tumores del tamaño y forma de una almendra que descansa en su mayor parte sobre el hueso propio de la nariz del lado derecho.

Dicha tumores está emplazada longitudinalmente, su eje mayor es paralelo al borde anterior de la nariz.

La piel está ligeramente ulcerada en su porción más inferior, ulceración que sangra fácilmente.

=175=

Por palpación se aprecia que está limitada dentro del perímetro apreciado por la vista. Es de consistencia dura, casi leñosa. Imprimiendo movimientos laterales se aprecia que no hay adherencia con la parte ósea. No tiene infartos ganglionares submaxilares.

La exploración general no ha descubierto ninguna de las huellas que nos indican que el enfermo tuvo sífilis.

1ª numeración ----- 4125.000

2ª numeración ----- 2.323.000

Tanto por ciento de destrucción ----- 43%

1º de Julio de 1909.

= 176 =

Observación III.

Particular.

Diagnóstico. Epitelioma ulcerado del labio inferior.

Antecedentes personales. J. M. de 53 años, soltero.

Antecedentes patológicos. Hace 20 años contrajo en lues, describe con claridad los caracteres de su chancro duro y periodo secundario. Ha estado sometido durante tres años a tra-

= 144 =

tramiento mercurial. No ha tenido manifestaciones terciarias.

Enfermedad actual. Principio su dolencia hace un ^{ca}año con una ligera ulceración situada en el borde libre del labio inferior a igual distancia de la línea media y de la comisura derecha. La lesión ha crecido sin ningún incidente hasta el momento actual.

Estado actual. El enfermo presenta al primer golpe de vista, una ulceración amplia que comprende casi toda la

=178=

mitad derecha del borde libre del labio inferior.

La superficie presenta un aspecto siccio y sangra al menor contacto. El labio en cresta está bastante engrosado.

Por palpación se aprecia aumento de consistencia, con relación a un labio normal que se extiende hasta nivel de la línea mento-labial.

La exploración general nos describe las tibias en sierra restos sin duda de

= 149. =

periostitis sífilítica antigua.

Hay infarto ganglionar submaxilar.

El tratamiento mixto no mejora la lesión.

Operación el 15 de junio - Excisión cuneiforme, extirpación de linfáticos y ganglios submaxilares, restauración.

Análisis micrográfico. Epitelio paravimentoso.

1ª numeración — — — — — 3.743,000

2ª numeración — — — — — 1.638,000

Porcentaje de destrucción — — — — — 43 %

20 de junio 1909.

Observación IV.

Operaciones - Hombreros núm 13 - Profesor Dr^{ca} Jimenez.

Diagnóstico. Epiteloma de labio inferior.
Antecedentes personales. L. P. de 56 años, casado.

Antecedentes familiares. Carecen de importancia.

Antecedentes patológicos. No los tiene.

Enfermedad actual. Hace 7 meses apare-

=181.=

ció una pequeña induración en la parte media del borde libre del labio inferior. Dicha induración ha crecido lentamente sin ningún incidente hasta el momento actual.

Estado actual. El labio inferior presentase invadido en toda su longitud y en su mitad superior por una tumoración de poco volumen y ulcerada en toda su superficie.

Por palpación se aprecia mediana consistencia y se limita bien la

=182.=

neoplasia por su borde inferior.

La exploración de la región submaxilar nos descubre infartos ganglionares muy claros.

Estado general bueno. No hay huellas de sífilis anterior.

Examen micrográfico. Utilizamos para ello una pequeña porción arrancada de la exuberante ulceración neoplásica.
Epitelioma pavimentoso.

1ª numeración	-----	4.003.000
2ª numeración	-----	2.323.000
Porcentaje de destrucción	-----	40 %

30 Junio 1909

= 183 =

Observación V.

Particular.

Diagnóstico. Cáncer de mama.

Antecedentes personales. T. G. de 47 años, casada.

Antecedentes familiares. Ha tenido seis hijos, todos vivos.

Antecedentes patológicos. Carecen de importancia.

=184=

Enfermedad actual. Hace dos años y a consecuencia de un golpe, según la enferma, le apareció una induración del tamaño de una nuez en la mama izquierda. No consigna más que el crecimiento de dicha induración hasta el momento actual.

Estado actual. Por inspección, aumento de volumen de la mama izquierda con relación a la derecha. Este aumento tiene su maximum por encima y fuera de la areola. La piel de dicho sitio está

=185=

de signal negruzca y con depresiones puntiformes.

Por palpación se aprecia una tumoración consistente y del tamaño y forma de una naranja. Tumoración libre por su parte profunda; superficialmente está muy adherida a la piel, ésta presentase muy rugosa.

Exprimiendo el mamelón sale un líquido amarillento.

Hay ganglios infartados en la axila del mismo lado.

=186=

La exploración general no nos suministra ningún dato.

Diagnóstico clínico. Carcinoma de mama⁽¹⁾.

1ª numeración	-----	3.522.000
2ª numeración	-----	2.211.000
Tanto por ciento de destrucción.	---	39 %

15 de junio 1909.

Media aritmética del tanto por ciento de destrucción en los 5 ca-

(1) No pudimos hacer examen micrográfico en este caso por no dejarse operar la paciente.

sos de cancer. - - - - - = 184 =
43 %.

El análisis de los resultados obtenidos en este corto número de casos dice muy poco a favor del aumento de Resistencia globular.

En efecto: comparando las cifras extremas obtenidas en las dos series de normales y de individuos cancerosos nos encontramos que el maximum de destrucción es 49 para los normales y 59 para los cancerosos y el minimum 41 para los primeros y 39 para los segundos.

Comparando las medias aritméticas

=188=

del tanto por ciento de destrucción global-
lar obtenemos una diferencia de 1,4.



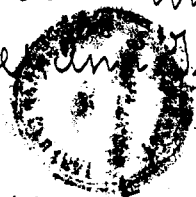
VI.

Datos bibliográficos.

- Agostini - Sull'isotonia del sangue negli alienati. Rivista sperimentale di Ginecologia e Medicina Legale - 1892.
- Febard et Doeper - Sur la concentration relative du serum sanguin et des serosites pathologiques. Presse médicale n° 47 - 1901.

=190.=

- Arthus - éléments de Physiologie. Paris, 1905 - Collection de Précis Médicaux.
- Arthus - Précis de Chimie Physiologique - Paris, 1908 - Collection de Précis Médicaux.
- Bard - Précis des examens de Laboratoire - 1908 - Collection de Précis Médicaux.
- Beranger et Sabbe - Traité d'hématologie - Paris 1904.
- Bordet - Les serums hemolytiques, les antitoxines et les theories des serums cytolytiques - Ins. Pasteur, 1900, pag 254.
Alcalinité du plasma et pression osmotique du



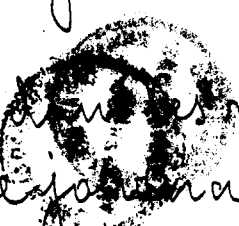
=191=

sang dans les différentes classes des vertébrés -
Archiv. ital. de Biol. It. 26, 1896.

— Bronardel et Gilbert. Médecine et Thérapeuti-
que - Cancer P. Benetour.

— Catacrène - Sur les variations quantitatives et qualitatives des globules rouges - Annales de l'Institut Pasteur - 1900 - pag. 348.

— Courmont - Précis de Pathologie générale - Paris
1908, Collection Testut.

— Depierreis - La notion d'isotonie  et ses rapports
avec certains faits de thérapeutique journalière -
Soc. med. de Neur. de Paris 15 Février 1901.


=192=

- Duval Mathias - Precis d'Histologie - Paris.
- Hayem - Des alterations qualitatives de l'hémoglobine dans l'anémie, 1880.
_____ Du sang et de ses alterations anatomiques. Paris 1889.
- Hamburger - Sur une propriété nouvelle des globules rouges du sang - Isotonie et nutrition - Revue générale de Sciences, 10 Janvier 1895.
- Hedon - Compendio de Fisiologia. Bra. 1^{re} édition 1906.
- Chanel - Thèse de Lyon Août 1880. Recherches sur la résistance des Hématies.

=193=

- Chamoz - Considerations sur la pression osmotique. Thèse de Lyon 1899.
- Chiray. - Dilution et concentration du sang. Revue Médicale. 1908.
- Lapicque et Vast. - Méthode colorimétrique pour apprécier la résistance globulaire. C. R. Soc. Biol. 28 de Juin 1900.
- Galante. - A propos de l'action des solutions salines sur les globules rouges. C. R. Soc. de Biol. 1867.
- Gallet. - Des variations de qualité de l'hémoglobine. Thèse de Genève 1901.

=194.=

- Gayet. - Action du chlorure de sodium sur les leucocytes. C. R. Soc. de Biol 1897.
- Kolf. - Contribution à l'étude des réactions antileucocytaires. Ann. Inst. Pasteur. 1900. p. 297.
- Pagnier. - Action exercées sur les globules rouges par quelques liquides normaux et pathologiques de l'organisme. Thèse de Paris-1902.
- Nannien y Cajal. S. - Elementos de Histologia Normal - 1901.
- Spillmann. P. et Haushalter. P. -  Manuel de diagnostic médical et d'exploration clinique.

=195.=

Paris. 1904.

- Sau' F Hoff. - La chimie physique et ses applications. (Ouvrage traduit de l'allemand par A. Bouvier.)
- Vagner. - Recherche sur la hematolyse in vitro. - C. R. Soc. de Biol. 1894.
- Sicarelli. - Rivista di ostetricia e ginecologia. Torino. 1891.
- Niola et Jona. - Recherches experimentales sur quelques alterations du sang apres la saignée - janvier. 1895.
- Vitali. - Sul reattivo delle miscele san-

=196.=

grünge del Van Deen: Bolletino chimico-
farmaceutico, marzo 1902. p. 147.



= 197. =

VII.

Conclusiones.

1^a. Practicamente para los efectos de la hemolisis por isotonicidad de las disoluciones salinas, debe de considerarse el estroma globular como provisto de un limite que lo separe del plasma.

2^a. Las alteraciones globulares llevadas a cabo por las disoluciones salinas

=198.=

de distinta concentración, se explican en general por las leyes de isotonia enunciadas por Van't Hoff.

3°. No obstante la anterior conclusión, se puede afirmar que el estroma no se comporta de idéntico modo que una membrana semi-permeable, como lo había afirmado Hamburger.

4°. Del conjunto de agentes fisico-químicos que son capaces de alterar el glóbulo rojo, solamente pueden ser utilizados como base de la resistencia

=199,=

globular, los físicos.

5°. Entre los procedimientos de base física empleados para medir la resistencia globular deben ser preferidos, por su fácil graduación los fundados en la variación de tono o concentración de las disoluciones salinas.

6°. Los procedimientos que se conocen bajo el nombre de colorimétricos no son en general aplicables en clínica por su complicación y por la cantidad de sangre que reclaman.

= 200. =

4^º. Los procedimientos llamados numéricos son los de más fácil aplicación clínica por no presentar los inconvenientes de los colorimétricos.

8^º. Las variaciones de Resistencia global apreciadas en individuos sanos según las distintas circunstancias fisiológicas, edad, sexo, et. no tienen importancia bajo el punto de vista práctico.

9^º. La aplicación del método a los distintos estados patológicos indica un aumento acentuado de Resistencia en los casos de

= 201. =

ictericia cualquiera que sea el origen de esta.

10^o Por lo que respecta al cáncer y atendiendo a los resultados obtenidos en nuestros 5 casos estudiados se puede asegurar que no existen variaciones típicas que puedan ser utilizadas bajo el punto de vista de su diagnóstico: He dicho.

Madrid 28 de Septiembre de 1909.

Rafael Segarra Morán

Admisible
M. Potenciano

Admisible
J. Flor

Verifico el ejercicio y fue calificado en
satisfactorio

2 Diciembre de 1909

J. Flor ~~Antonio Simonena~~ y H. C.
Briqueros



Mano M. Potenciano